



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 196 54 884 A 1**

⑤1 Int. Cl.⁶:
A 61 L 27/00

②1 Aktenzeichen: 196 54 884.5
②2 Anmeldetag: 4. 3. 96
④3 Offenlegungstag: 11. 9. 97

⑦1 Anmelder:
Kirsch, Axel, Dr., 70794 Filderstadt, DE

⑦4 Vertreter:
BOEHMERT & BOEHMERT, 28209 Bremen

⑥2 Teil aus: 196 08 250.1

⑦2 Erfinder:
Kirsch, Axel, Dr., 70794 Filderstadt, DE; Hutmacher,
Dietmar, 79100 Freiburg, DE

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤4 Formkörper

⑤7 Die Erfindung betrifft einen Formkörper, umfassend eine Abdeckmembran für die Geweberegeneration und/oder Knochenregeneration, wobei die Abdeckmembran mindestens drei Schichten aufweist und die beiden jeweils äußeren Schichten aus einem natürlichen Material bestehen und mindestens eine dazwischenliegende Schicht aus mindestens einem Kunststoffmaterial besteht. Weiterhin betrifft die Erfindung Verwendungen des erfindungsgemäßen Formkörpers.
Der erfindungsgemäße Formkörper weist eine ausgezeichnete Biokompatibilität, mechanische Stabilität und kontrollierbare Degradations- und Resorptionskinetiken auf.

DE 196 54 884 A 1

BEST AVAILABLE COPY

DE 196 54 884 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft einen Formkörper umfassend eine Abdeckmembran für die Geweberegeneration und/oder Knochenregeneration und dessen Verwendung.

5 In der Knochenchirurgie, beispielsweise bei der Rekonstruktion von Knochen in der plastischen Chirurgie oder bei kieferchirurgischen Operationen, ist es üblich, Knochendefektstellen in Form von Ausnehmungen oder Höhlungen im körpereigenen Knochengewebe mit Knochenaufbaumaterial zu füllen, welches in der Regel aus einer Mischung aus Knochenersatzmaterial wie Hydroxylapatitgranulat, und körpereigenen Knochenpartikeln besteht. Um zu gewährleisten, daß das Knochenaufbaumaterial im wesentlichen ausschließlich von der Kno-
10 chenseite her knöchern durchwachsen wird, nicht aber in unerwünschter Weise von Epithel und subepitheliale Bindegewebe, wird die Ausnehmung mit einer Abdeckmembran verschlossen. Nur dann nämlich, wenn ein vollständig knöchernes Durchwachsen des Knochenaufbaumaterials gewährleistet ist, läßt sich die Knochende-
fektstelle im wesentlichen beseitigen.

Im Stand der Technik sind Abdeckmembranen beispielsweise aus Polytetrafluorethylenfolien beschrieben, die jedoch den Nachteil haben, daß sie nach Ausheilen der Knochendefektstelle im Körper verbleiben und hierdurch zu Komplikationen Anlaß geben können.

Mit der Entwicklung von bioresorbierbaren Polyesterfolien, wie z. B. beschrieben in WO 92/15340, wurde die Voraussetzung geschaffen, daß während oder nach der Beseitigung der Knochendefektstelle durch Einwachsen körpereigenen Knochengewebes die vormals erforderliche Abdeckmembran infolge Resorption nicht mehr
20 vorhanden war.

Ein großer Nachteil derartiger Polyesterfolien besteht jedoch in ihrer hohen Steifigkeit und Sprödigkeit bei fehlendem Zusatz von Weichmachern. Diese Eigenschaften haben zur Folge, daß aus derartigem Material hergestellte Abdeckmembranen nur schwer an die dreidimensional ausgebildeten Knochendefekte zu adaptieren sind. Darüber hinaus besteht bis zum Zeitpunkt der Resorption die latente Gefahr, daß das sehr dünne, über
25 der Membran liegende Weichteilgewebe (Mukosa) verletzt wird.

Zwar lassen sich Steifigkeit und Sprödigkeit durch Zusatz von Weichmachern weitestgehend beseitigen, doch ist die Verwendung von entsprechenden Weichmachern selbst nicht unproblematisch mit Blick auf die durch sie möglicherweise bedingten Fremdkörperreaktionen, wie z. B. Nervenirritationen oder allergische Reaktionen. Ein weiterer Nachteil bezüglich der Verwendung von Weichmachern ist derzeit darin zu sehen, daß die Ergeb-
30 nisse der klinischen Erprobung entsprechender Substanzen lediglich auf einer sehr geringe Anzahl von durchgeführten Tests mit einer ebenso geringen Anzahl von verschiedenen Weichmachern beruhen.

Ein weiterer Nachteil von aus Polyestern bestehenden Abdeckmembranen ist in ihrer geringen mechanischen Belastbarkeit zu sehen. Selbst bei geringen mechanischen Belastungen werden derartige Membranen in den Knochendefekt hineingedrückt mit der Folge, daß nur ein Teil des Knochendefektes mit Knochen aufgefüllt
35 wird.

WO 92/10218 beschreibt ein Polymermaterial für Abdeckmembranen, dessen Glasübergangstemperatur nahe der Körpertemperatur liegt. Infolgedessen wird die Membran in situ flexibler und die Adaptierung einer derartigen Abdeckmembran an einen Knochendefekt kann leicht bewerkstelligt werden. Damit wird zwar das Problem der geringen Flexibilität des Polyestermaterials gelöst, nicht jedoch das der mangelhaften mechani-
40 schen Stabilität.

Ein weiterer Aspekt, den es bei der Konzeption von Abdeckmembranen zu berücksichtigen gilt, ist die Biokompatibilität von Abdeckmembranen, die sich in ihrer Benetzbarkeit, dem Umfang des Einwachsens von Zellen sowie der Geschwindigkeit des Wachstums der Zellen in der Membranoberfläche ausdrückt. Bei syntheti-
45 schen Membranen wird typischerweise versucht, die dem Material inhärente geringe Biokompatibilität durch eine entsprechende Oberflächengestaltung zu kompensieren, was jedoch sowohl mit Blick auf das daraus resultierende Ergebnis sowie den damit verbundenen Kosten unbefriedigend ist.

Im Gegensatz zu synthetischen Membranen weisen Abdeckmembranen auf der Basis von Kollagen eine deutlich verbesserte Biokompatibilität auf. Darüber hinaus kann eine Kollagenmembran im feuchten Zustand um 20 bis 50% gedehnt werden, was erlaubt, die Membran über dreidimensionale komplizierte Knochendefekte
50 zu spannen.

Gerade diese Dehnbarkeit bedingt jedoch, daß derartige Abdeckmembranen noch weniger zur Aufnahme mechanischer Kräfte geeignet sind als die synthetischen Membranen. Demzufolge muß ein mittels einer Ab-
deckmembran auf Kollagenbasis abgedeckter Knochendefekt praktisch vollständig mit Augmentationsmaterial bzw. Knochenersatzmaterial aufgefüllt werden. Besonders bei größeren Knochendefekten kann die Verwen-
55 dung von Augmentationsmaterial bzw. Knochenersatzmaterial bedingt durch die Notwendigkeit der stabilen Verankerung sowie einer Durchdringung des genannten Materials durch körpereigenes Knochenmaterial schwierig werden.

Wie eingangs ausgeführt, ist die Intention der Verwendung einer Abdeckmembran darin zu sehen, daß das Knochenaufbaumaterial im wesentlichen ausschließlich von der Knochenseite her knöchern durchwachsen wird.
60 Dies setzt voraus, daß für die gesamte abzubauende Abdeckmembran eine vergleichbare Abbaukinetik herrscht, oder aber sich diese nicht durch das Anbringen der Abdeckmembran in unkontrollierter Weise verändert. Wird jedoch eine Kollagenmembran über einen Knochendefekt gespannt, so treten an spezifischen Stellen Ausdün-
nungen der Membran auf, die zu einer beschleunigten Abbaukinetik führen und letztendlich dazu, daß der Knochendefekt von der Knochenseite her nicht ausschließlich knöchern durchwachsen wird.

65 Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine Abdeckmembran, die biologisch abbaubar, in hohem Maße biokompatibel ist und eine hohe mechanische Belastbarkeit aufweist, und Verfahren zu deren Herstellung bereitzustellen. Weiterhin sollen Verwendungen der Abdeckmembran angegeben und ein Formkörper offenbart werden, der besonders gut biokompatibel ist und, besonders bei großen Knochendefekten, eine hohe

mechanische Stabilität aufweist.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe durch eine Abdeckmembran für die Geweberegeneration und/oder Knochenregeneration gelöst, die mindestens drei Schichten aufweist, wobei die beiden jeweils äußeren Schichten aus einem natürlichen Material bestehen und eine dazwischenliegende Schicht aus mindestens einem Kunststoffmaterial besteht.

Weiterhin wird die Aufgabe gelöst durch ein erstes Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Abdeckmembran, welches gekennzeichnet ist durch die Schritte

- a) Einbringen einer Schicht aus einem natürlichen Material in eine Form,
- b) Aufbringen mindestens einer Schicht des Kunststoffmaterials,
- c) Aufbringen einer zweiten Schicht aus einem natürlichen Material,
- d) Schließen der Form,
- e) Einbringen der Form in einen Druckbehälter, und Verschließen desselben,
- f) Einlassen von CO₂ und/oder N₂ in das Druckbehälter,
- g) Einstellen eines Druckes p und einer Temperatur T,
- h) Halten des Druckes p und der Temperatur T für eine Zeit t, und
- i) Abbauen des Druckes p im Inneren des Druckbehältnisses.

Ein alternatives, zweites Verfahren zur Herstellung der Abdeckmembran nach der Erfindung schlägt vor, daß mindestens eine Schicht aus einem natürlichen Material an mindestens eine weitere Schicht der Abdeckmembran, die mindestens die zwischen den beiden äußeren aus einem natürlichen Material bestehenden Schichten liegende Schicht aus mindestens einem Kunststoffmaterial umfaßt, anextrudiert wird.

In einer weiteren Alternative sieht ein drittes Verfahren zur Herstellung einer Abdeckmembran nach der Erfindung vor, daß mindestens eine Schicht aus einem natürlichen Material an mindestens eine weitere Schicht der Abdeckmembran, die mindestens die zwischen den beiden äußeren aus einem natürlichen Material bestehenden Schichten liegende Schicht aus mindestens einem Kunststoffmaterial umfaßt, angegossen wird.

In einer weiteren, vierten Alternative sieht das Verfahren zur Herstellung einer Abdeckmembran nach der Erfindung vor, daß eine Anordnung der die Abdeckmembran aufbauenden Schichten in eine Heizpreßform gegeben wird, die Heizpreßform zugefahren wird und eine Temperatur T₁ und ein Druck p₁ angelegt wird (Heizpreßverfahren).

Die erfindungsgemäße Verwendung der Abdeckmembran nach der Erfindung sieht vor, daß diese in vitro und/oder in vivo und/oder ex vivo verwendet wird.

Eine weitere erfindungsgemäße Verwendung besteht darin, daß die erfindungsgemäße Abdeckmembran bei der gesteuerten Geweberegeneration und/oder gesteuerten Knochenregeneration Anwendung findet.

Schließlich wird die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe gelöst, indem der erfindungsgemäße Formkörper aus der erfindungsgemäßen Abdeckmembran besteht.

Bei der Abdeckmembran nach der Erfindung kann vorgesehen sein, daß das Kunststoffmaterial der zwischen den beiden jeweils äußeren aus einem natürlichen Material bestehenden Schichten liegenden Schicht biologisch abbaubar ist.

Die Erfindung schlägt auch vor, daß das Kunststoffmaterial aus einem Thermoplasten besteht.

Es kann ferner vorgesehen sein, daß der Thermoplast wenigstens einen Polyester aus der Familie der Poly- α -Hydroxyl-Säuren, wie Polytrimethylencarbonat, Polydioxanon, Polyglycolid, Polylactid, Poly(L-lactid-co-glycolid) nebst anderen Copolymeren, Polyorthoester und/oder Polycaprolacton (Polyhydroxybutyrat und Polyhydroxybutyrat-co-hydroxyvalerat) aufweist.

In einer Ausführungsform der Erfindung ist vorgesehen, daß das Kunststoffmaterial Poly(D,L-lactid) ist.

In einer weiteren Ausführungsform kann vorgesehen sein, daß das Kunststoffmaterial Poly(L-lactid-co-D,L-lactid) ist.

Bevorzugterweise weist das Kunststoffmaterial ein Gewichtsverhältnis von L-lactid zu D,L-lactid von etwa 40 : 60, etwa 50 : 50, etwa 70 : 30 oder etwa 80 : 20 auf.

Die Erfindung sieht vor, daß die aus einem Kunststoffmaterial bestehende, zwischen den beiden äußeren aus einem natürlichen Material bestehenden Schichten angeordnete Schicht eine zellokklusive poröse Struktur aufweist.

Alternativ kann vorgesehen sein, daß die aus einem Kunststoffmaterial bestehende, zwischen den beiden äußeren aus einem natürlichen Material bestehenden Schichten angeordnete Schicht eine zellokklusive nicht-poröse Struktur aufweist.

In einer bevorzugten Ausführungsform ist vorgesehen, daß mindestens eine der beiden äußeren aus einem natürlichen Material bestehenden Schichten einen Gehalt an Kollagen aufweist.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform ist vorgesehen, daß mindestens eine der beiden äußeren aus einem natürlichen Material bestehenden Schichten aus Kollagen besteht.

In einer weiteren besonders bevorzugten Ausführungsform ist das Kollagen vom Typ I und/oder Typ IV.

Ganz besonders bevorzugt kann dabei sein, daß beide äußeren aus einem natürlichen Material bestehenden Schichten aus Kollagen bestehen und beide aus Kollagen bestehenden Schichten eine poröse Struktur aufweisen.

Alternativ kann vorgesehen sein, daß beide äußeren aus einem natürlichen Material bestehenden Schichten aus Kollagen bestehen und eine aus Kollagen bestehende Schicht eine poröse Struktur aufweist und die andere aus Kollagen bestehende Schicht eine glatte Struktur aufweist.

In einer weiteren Alternative kann vorgesehen sein, daß beide äußeren aus einem natürlichen Material bestehenden Schichten aus Kollagen bestehen und beide aus Kollagen bestehenden Schichten eine faserartige

Struktur aufweisen.

In einer weiteren Alternativ kann vorgesehen sein, daß beide äußeren aus natürlichem Material bestehenden Schichten aus Kollagen bestehen und eine aus Kollagen bestehende Schicht eine faserartige Struktur aufweist und die andere aus Kollagen bestehende Schicht eine glatte Struktur aufweist.

5 Die Erfindung schlägt vor, daß die erfindungsgemäße Abdeckmembran einen Kollagenrand aufweist.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform kann vorgesehen sein, daß der Kollagenrand eine Stärke von etwa 5 bis etwa 10 mm aufweist.

Es kann vorgesehen sein, daß mindestens eine der die Abdeckmembran aufbauenden Schichten ein Knochenersatzmaterial enthält.

10 Besonders bevorzugt kann dabei sein, daß mindestens eine der beiden äußeren aus einem natürlichen Material bestehenden Schichten und/oder mindestens eine zwischen besagten äußeren Schichten liegende Schicht mit einem Knochenersatzmaterial versetzt ist.

Die Erfindung schlägt auch vor, daß mindestens eine der die Abdeckmembran aufbauenden Schichten und/oder das Knochenersatzmaterial einen Gehalt an mindestens einem biologisch wirksamen Agens aufweist.

15 In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung enthält mindestens eine der beiden äußeren aus einem natürlichen Material bestehenden Schichten und/oder mindestens eine zwischen besagten äußeren Schichten liegende Schicht und/oder das Knochenersatzmaterial ein biologisch wirksames Agens.

Die Erfindung schlägt ferner vor, daß das biologisch wirksame Agens ausgewählt ist aus der Gruppe, die Wachstumsfaktoren, Antibiotika, schmerzlindernde Agenzien, Agenzien, die die Zellteilung und die Vaskularisierung beeinflussen, koagulierende und anti-koagulierende Agenzien, immunsupprimierende und immunstimulierende Agenzien, Zytokine, chemisches Attraktans, Enzyme und Kombinationen davon, umfaßt.

Es kann vorgesehen sein, daß neben der aus einem Kunststoffmaterial bestehenden Schicht mindestens eine weitere der die Abdeckmembran aufbauenden Schichten eine Polymermatrix aus Kunststoffmaterial umfaßt.

25 Bevorzugterweise umfaßt mindestens eine der beiden äußeren aus einem natürlichen Material bestehenden Schichten eine Polymermatrix aus Kunststoffmaterial.

Besonders bevorzugt ist, wenn das Kunststoffmaterial biologisch abbaubar ist.

Weiterhin ist bevorzugt, wenn das Kunststoffmaterial aus einem Thermoplasten besteht.

Die Erfindung schlägt vor, daß der Thermoplast wenigstens einen Polyester aus der Familie der Poly- α -Hydroxyl-Säuren, wie Polytrimethylencarbonat, Polydioxanon, Polyglycolid, Polylactid, Poly(L-lactid-co-glycolid) 30 nebst anderen Copolymeren, Polyorthoester und/oder Polycaprolacton (Polyhydroxybutyrat und Polyhydroxybutyrat-co-hydroxyvalerat) aufweist.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist das Kunststoffmaterial Poly(D,L-lactid).

In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung ist das Kunststoffmaterial der Abdeckmembran Poly(L-lactid-co-D,L-lactid).

35 Bevorzugterweise weist das Kunststoffmaterial ein Gewichtsverhältnis von L-lactid zu D,L-lactid von etwa 40 : 60, etwa 50 : 50, etwa 70 : 30 oder etwa 80 : 20 auf.

Es kann ferner vorgesehen sein, daß die Polymermatrix porös ist.

Die Erfindung schlägt vor, daß die aus Kunststoffmaterial bestehende Polymermatrix enthaltende Schicht dem zu regenerierenden Gewebe und/oder Knochen zugewandt ist.

40 Es kann ferner vorgesehen sein, daß die Abdeckmembran dreidimensional verformt ist.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform ist die Abdeckmembran thermisch dreidimensional verformt.

Das erste erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der Abdeckmembran nach der Erfindung sieht vor, daß vor und/oder nach dem Aufbringen mindestens einer Schicht des Kunststoffmaterials weiteres Material 45 aufgebracht wird, das der Ausbildung einer oder mehrerer weiterer Schicht(en) der Abdeckmembran dient.

Weiterhin ist vorgesehen, daß das natürliche Material Kollagen ist.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform ist das Kollagen vom Typ I und/oder Typ IV.

Es kann vorgesehen sein, daß das Kunststoffmaterial als Pulver und/oder Granulat und/oder Flocken verwendet wird.

50 Die Erfindung schlägt vor, daß mindestens das Kunststoffmaterial einen Gehalt an mindestens einem biologisch wirksamen Agens aufweist.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform ist vorgesehen, daß das biologisch wirksame Agens ausgewählt ist aus der Gruppe, die Wachstumsfaktoren, Antibiotika, schmerzlindernde Agenzien, Agenzien, die die Zellteilung und die Vaskularisierung beeinflussen, koagulierende und anti-koagulierende Agenzien, immunsupprimierende und immunstimulierende Agenzien, Zytokine, chemisches Attraktans, Enzyme und Kombinationen 55 davon, umfaßt.

Die Erfindung schlägt vor, daß das Kunststoffmaterial biologisch abbaubar ist.

Die Erfindung schlägt ferner vor, daß das Kunststoffmaterial aus einem Thermoplasten besteht.

60 In einer bevorzugten Ausführungsform kann vorgesehen sein, daß der Thermoplast wenigstens einen Polyester aus der Familie der Poly- α -Hydroxyl-Säuren, wie Polytrimethylencarbonat, Polydioxanon, Polyglycolid, Polylactid, Poly(L-lactid-co-glycolid) nebst anderen Copolymeren, Polyorthoester und/oder Polycaprolacton (Polyhydroxybutyrat und Polyhydroxybutyrat-co-hydroxyvalerat) aufweist.

In einer bevorzugten Ausführungsform kann das Kunststoffmaterial Poly(D,L-lactid) sein.

65 In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung kann das Kunststoffmaterial Poly(L-lactid-co-D,L-lactid) sein.

Besonders bevorzugt ist, wenn das Kunststoffmaterial ein Gewichtsverhältnis von L-lactid zu D,L-lactid von etwa 40 : 60, etwa 50 : 50, etwa 70 : 30 oder etwa 80 : 20 aufweist.

Weiterhin schlägt die Erfindung vor, daß die Form drucklos geschlossen wird.

Die Erfindung schlägt vor, daß das/der bei Schritt f) in das Druckgefäß eingebrachte Kohlendioxid und/oder Stickstoff in flüssiger Form eingebracht wird.

Weiterhin kann vorgesehen sein, daß das Kohlendioxid und/oder der Stickstoff infolge des Schrittes g) in einen superkritischen Zustand überführt wird.

Die Erfindung schlägt vor, daß der Druck p zwischen etwa 2×10^6 Pa und etwa 2×10^8 Pa beträgt.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform beträgt der Druck p zwischen etwa 5×10^6 Pa und $1,5 \times 10^7$ Pa.

Ferner schlägt die Erfindung vor, daß die Temperatur T weniger als 37°C beträgt.

In einer Ausführungsform der Erfindung beträgt die Zeit t zwischen etwa 10 Minuten und etwa 100 Minuten.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform ist vorgesehen, daß die Zeit t etwa 30 Minuten beträgt.

Die Erfindung schlägt weiterhin vor, daß der Druck p mit einem definierten Gradienten abgebaut wird.

Bei den erfindungsgemäßen Verfahren zur Herstellung der Abdeckmembran nach der Erfindung, die dadurch gekennzeichnet sind, daß an die zwischen den beidem äußeren aus einem natürlichen Material bestehenden Schichten liegende Schicht aus mindestens einem Kunststoffmaterial weitere Schichten anextrudiert oder angegossen werden, kann vorgesehen sein, daß diese Schicht aus Kunststoffmaterial vorgeformt wird.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren zur Herstellung einer Abdeckmembran nach der Erfindung, das vorsieht, daß eine Anordnung der die Abdeckmembran aufbauenden Schichten in eine Heizpreßform gegeben wird, die Heizpreßform zugefahren wird und eine Temperatur T_1 und ein Druck p_1 angelegt wird, beträgt die Temperatur T_1 etwa 100°C oder weniger.

In einer bevorzugten Ausführungsform dieses Verfahrens schlägt die Erfindung vor, daß der Druck p_1 etwa 1×10^6 bis 2×10^6 Pa beträgt.

Die Erfindung schlägt vor, daß der aus der erfindungsgemäßen Abdeckmembran gebildete erfindungsgemäße Formkörper ein Augmentationsformkörper zur Behebung von Knochendefekten ist.

Die Erfindung schlägt weiterhin vor, daß der Grad der Porosität der beiden äußeren aus einem natürlichen Material bestehenden Schichten der den Formkörper bildenden Abdeckmembran verschieden ist.

In einer bevorzugten Ausführungsform ist vorgesehen, daß die dem Knochendefekt zugewandte äußere aus einem natürlichen Material bestehende Schicht der Abdeckmembran einen höheren Porositätsgrad aufweist als die dem Knochendefekt abgewandte äußere aus einem natürlichen Material bestehende Schicht der Abdeckmembran.

Die Erfindung schlägt darüber hinaus vor, daß die Dicke der dem Knochendefekt zugewandten äußeren aus einem natürlichen Material bestehenden Schicht der Abdeckmembran verschieden ist von der Dicke der dem Knochendefekt abgewandten äußeren aus einem natürlichen Material bestehenden Schicht der Abdeckmembran.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist die dem Knochendefekt zugewandte äußere aus einem natürlichen Material bestehende Schicht der Abdeckmembran dicker als die dem Knochendefekt abgewandte äußere aus einem natürlichen Material bestehende Schicht der Abdeckmembran.

Besonders bevorzugt ist dabei, daß die dem Knochendefekt zugewandte äußere aus einem natürlichen Material bestehende Schicht der Abdeckmembran wesentlich dicker ist als die dem Knochendefekt abgewandte äußere aus einem natürlichen Material bestehende Schicht der Abdeckmembran.

Ferner kann vorgesehen sein, daß mindestens die Poren der dem Knochendefekt zugewandten äußeren aus einem natürlichen Material bestehenden Schicht der Abdeckmembran ein Volumen von etwa 1 bis 5 mm^3 aufweisen.

Weiterhin schlägt die Erfindung vor, daß mindestens die Poren der dem Knochendefekt zugewandten äußeren aus einem natürlichen Material bestehenden Schicht der Abdeckmembran einen Gehalt an autologem Knochenmaterial aufweisen.

Der Erfindung liegt die überraschende Erkenntnis zugrunde, daß die erfindungsgemäße Abdeckmembran für die Geweberegeneration und/oder Knochenregeneration, die mindestens drei Schichten aufweist, wobei die beiden jeweils äußeren Schichten aus einem natürlichen Material bestehen und mindestens eine dazwischenliegende Schicht aus mindestens einem Kunststoffmaterial besteht, eine biodegradierbare oder bioresorbierbare Membran darstellt, die eine besonders gute Degradations- und Resorptionskinetik aufweist und neben ihrer hohen mechanischen Stabilität in ausgezeichneter Weise die für die Geweberegeneration und/oder Knochenregeneration erforderliche Barrierefunktion gewährleistet, die, ohne daß es dadurch zu einer Beeinträchtigung der Rigidität der die Barrierefunktion gewährleistenden Schicht kommt, darüber hinaus eine Anpassung der Abdeckmembran an die durch die Geometrie des zu behandelnden Knochendefektes vorgegebene Form erlaubt.

Unter natürlichem Material werden in diesem Zusammenhang auch derivatisierte Formen und Mischungen derselben verstanden.

Die erfindungsgemäße Membran kann für klein- bis mittelgroße Knochendefekte die Barrierefunktion für mindestens 6 Monate aufrechterhalten und dann in einem Zeitraum von 9 bis 12 Monaten vom Körper bzw. Organismus ohne klinische Komplikationen metabolisiert werden. Für großvolumige Knochendefekte beträgt die Barrierefunktion mindestens 9 Monate, und die Membran kann in einem Zeitraum von 15 bis 18 Monaten vom Körper bzw. Organismus ohne klinische Komplikationen metabolisiert werden.

Bedingt durch die hohe biomechanische Stabilität der erfindungsgemäßen Abdeckmembran wird kein Knochenersatzmaterial zur Abstützung benötigt, wie dies bei mechanisch instabilen Membranen erforderlich ist, um ein Kollabieren in den Knochendefekt zu verhindern.

Dadurch, daß die beiden jeweils äußeren Schichten aus einem natürlichen Material bestehen, ergibt sich eine schnelle und komplikationslose Integration des Weichteilgewebes in die Membranoberfläche der Abdeckmembran, was eine wichtige biologische und klinische Voraussetzung ist, um die Dehissenzen der Membran zu vermeiden.

Die Verwendung von Kunststoffmaterial, das biologisch abbaubar ist, bedingt nicht nur die Metabolisierbarkeit der erfindungsgemäßen Abdeckmembran, sondern ist auch insoweit von Bedeutung, als daß damit eine Unabhängigkeit von der Verfügbarkeit geeigneten biologischen Materials gewährleistet wird, das darüber hinaus unter Umständen chargenabhängige Unterschiede aufweisen kann, die die Eigenschaften der Abdeckmembran in nicht vorhersehbarer Art und Weise verändern können.

Die Verwendung von Kunststoffmaterial, und speziell eines Thermoplasten, bietet darüber hinaus einen besonderen Vorteil gegenüber z. B. aus Kollagen hergestellten Membranen, da es bei der Anpassung der erfindungsgemäßen Abdeckmembran an dreidimensionale architektonisch komplizierte Knochendefekte nicht zu einer Ausdünnung der für die Funktion der Abdeckmembran relevanten Schicht(en) infolge des Anpassungsprozesses kommt, die dann eine beschleunigte unkontrollierter Abbaukinetik bedingen würde.

Speziell die Verwendung von Poly(D,L-lactid) oder Poly(L-lactid-co-D,L-lactid) als Kunststoffmaterial verleiht der erfindungsgemäßen Abdeckmembran einzigartige Degradations- und Resorptionskinetiken, wie sie unter Verwendung der derzeit verfügbaren biodegradierbaren natürlichen Materialien nicht gewährleistet ist, wobei ein Gewichtsverhältnis von L-lactid zu D,L-lactid von etwa 40 : 60, etwa 50 : 50, etwa 70 : 30 oder etwa 80 : 20 mit Blick auf die Degradations- und Resorptionskinetiken besonders vorteilhaft ist.

Die aus einem Kunststoffmaterial bestehende, zwischen den beiden äußeren aus einem natürlichen Material bestehenden Schichten angeordnete Schicht kann eine zellokklusive poröse Struktur aufweisen. Für die Knochenregeneration ist es von großer Bedeutung, daß eine klare Trennung zwischen den an der Gewebe und/oder Knochenregeneration beteiligten Geweben herbeigeführt wird. Dabei kann es von Vorteil sein, daß die zellokklusive Struktur porös ist. Dies bietet sich vor allen Dingen dann an, wenn bedingt durch die Wachstumscharakteristiken der Zellen beispielsweise eine raue Oberfläche benötigt wird und diese beispielsweise als Ansatzpunkt für einwachsende Zellen dienen soll. Umgekehrt kann es auch von Vorteil sein, wenn die zellokklusive Schicht eine nicht-poröse Struktur aufweist, besonders dann, wenn das auf die zwischen den beiden äußeren aus einem natürlichen Material bestehenden Schichten angeordnete Schicht von Zellen nicht besiedelt wird, sondern als Barriere erforderlich wird, um beispielsweise Kontakthemmung des Zellwachstums zu bewirken und somit zu einer definierten Gewebestruktur zu gelangen.

Die Verwendung von Kollagen bei der erfindungsgemäßen Abdeckmembran ist mit einer Reihe von Vorteilen verbunden, die sich sowohl daraus ergeben können, daß mindestens eine der beiden äußeren aus einem natürlichen Material bestehenden Schichten einen Gehalt an Kollagen aufweist als auch daraus, daß mindestens eine der beiden äußeren aus einem natürlichen Material bestehenden Schichten aus Kollagen besteht.

Für die Verwendung von Kollagen spricht besonders die hohe Bioverträglichkeit und grundsätzlich gegebene Biodegradierbarkeit dieses Materials. Da die Stabilität sowie die für eine Abdeckmembran erforderliche Barrierefunktion im wesentlichen von der zwischen den beiden äußeren aus einem natürlichen Material bestehenden Schichten liegenden Schicht aus mindestens einem Kunststoffmaterial bedingt wird, können die mit Kollagen einhergehenden Nachteile bezüglich der Stabilität des Materials sowie Ausdünnen an Stellen mit hoher Zugspannung gegenüber der ausgezeichneten Biodegradierbarkeit in Kauf genommen werden und verleihen als Ganzes der erfindungsgemäßen Abdeckmembran ihre einzigartigen Eigenschaften.

Dadurch, daß mindestens eine der beiden äußeren aus natürlichem Material bestehenden Schichten aus Kollagen besteht, wird die Benetzung sowie das Einwachsen von Zellen und schließlich auch die Geschwindigkeit des Weichteilgewebewachstums in die Membranoberfläche verbessert, verglichen mit den Verhältnissen bei Verwendung von ausschließlich synthetischen Polymeren bzw. daraus aufgebauten Abdeckmembranen.

Die oben genannten Vorteile gelten ganz besonders dann, wenn das Kollagen vom Typ I und/oder IV ist.

Das Kollagen stellt den Zellen und dem Gewebe eine optimale Oberfläche zur Besiedlung und Einwachsen zur Verfügung. Des weiteren stellt das Kollagen den Zellen aufgrund seines natürlichen Ursprungs Verbindungen für biochemische Prozesse und Bindungen zur Verfügung. Dadurch wird beispielsweise im Falle der Regeneration von Knochendefekten, das zur erfolgreichen Knochenregeneration knochenseitig notwendige Blutkoagulum gebunden und am Ort, d. h. am Knochendefekt, gehalten. Weichteilseitig ermöglicht das Kollagen ein schnelles Wachsen des Gewebes der Mukosa, so daß die Abdeckmembran in einem kurzen Zeitraum im Weichteilgewebe komplikationslos integriert wird.

Die äußeren aus Kollagen bestehenden Schichten können entweder beide porös bzw. faserig sein oder eine Schicht eine porös bzw. faserig und die andere eine glatte Struktur aufweisen. Wenn die dem Knochendefekt zugewandte Seite der Abdeckmembran eine poröse bzw. faserige Struktur aufweist, ergeben sich die hinsichtlich des Einwachsverhaltens besonders vorteilhaften Oberflächen. Umgekehrt gewährleistet die glatte Struktur der zweiten Außenschicht, daß deren Besiedlung sowohl durch erwünschte wie unerwünschte Gewebezellen weitestgehend unterbleibt bzw. kontrollierbar verzögert wird. Des weiteren verfügt man damit über die Möglichkeit, die Resorptionskinetiken weitergehend zu beeinflussen, und zwar nicht nur diejenige der äußeren aus natürlichem Material bestehenden Schicht(en) sondern auch die aus Kunststoffmaterial bestehende dazwischliegende Schicht. Auf diese Art und Weise kann durch eine Oberflächenmodifizierung weitergehend Einfluß auf die Resorptionskinetik der im wesentlichen die Barrierefunktion vermittelnden aus Kunststoffmaterial bestehenden Schicht genommen werden.

Umgekehrt kann durch eine faserige oder poröse Struktur der beiden äußeren aus natürlichem Material, und speziell Kollagen, bestehenden Schichten gewährleistet werden, daß für beide Seiten der Membran die hinsichtlich des Zellaufwuchses und damit der komplikationslosen Integration der Abdeckmembran erforderliche Voraussetzungen geschaffen werden. Eine derartige Ausgestaltung kann besonders dann von Vorteil sein, wenn der zu behandelnde Knochendefekt vergleichsweise klein ist und die Geschwindigkeit und der Umfang des Zellwachstums auf beiden Seiten etwa gleich ist, so daß eine gezielte Verlangsamung des Zellwachstums auf einer Seite der Membran, typischerweise derjenigen des Weichteilgewebes, durch Anbieten einer für das Zellwachstum weniger geeigneten Oberfläche, beispielsweise in Form einer glatten Oberflächenstruktur, nicht erforderlich ist.

Ein Kollagenrand der Abdeckmembran erlaubt die Aufnahme eines gewissen Teils der mechanischen Kräfte, die bei der Anpassung der Abdeckmembran an den zu behebbenden Gewebe- bzw. Knochendefekt auftreten, aufgrund der Polymermatrixverstärkung. Darüber hinaus erlaubt ein derartiger Kollagenrand, der etwa 5 bis 10 mm betragen kann, daß die Abdeckmembran dicht an den Knochen adaptiert wird. Infolgedessen unterbleibt das Phänomen des Ausdünnens wie sie für Kollagenmembranen beobachtet werden.

Weist mindestens eine der die Abdeckmembran aufbauenden Schichten ein Knochenersatzmaterial auf, wird gewährleistet, daß die Regeneration von Knochen bedeutend schneller abläuft und die entsprechenden in der Technik bekannten Knochenersatzmaterialien als Ausgangspunkt für weitergehende chondroblastische und osteoblastische Aktivitäten dienen.

Grundsätzlich kann Knochenersatzmaterial in jede beliebige Schicht der Abdeckmembran eingebracht werden, wobei es aus naheliegenden Gründen besonders von Vorteil ist, das Knochenersatzmaterial in eine der beiden äußeren aus natürlichem Material bestehenden Schichten zu inkorporieren, und bevorzugt in jene, die dem Knochendefekt zugewandt ist, und/oder ggf. weiteren, zwischen der äußeren dem Knochendefekt zugewandten aus einem natürlichen Material bestehenden Schicht einerseits und der zwischen den beiden äußeren aus einem natürlichen Material bestehenden Schichten liegenden Schicht aus mindestens einem Kunststoffmaterial andererseits zugeordneten Schichten.

Neben dem Einbau von Knochenersatzmaterial bietet die Inkorporierung mindestens eines biologisch wirksamen Agens die Möglichkeit, den Regenerationsprozeß mittels einer Vielzahl von biologischen Vorgängen zu beeinflussen.

Grundsätzlich kann ein entsprechendes biologisch wirksames Agens praktisch jeder der die Abdeckmembran aufbauenden Schicht sowie den darin enthaltenen Elementen oder Strukturen, so z. B. dem Knochenersatzmaterial, zugesetzt werden.

Besondere Vorteile ergeben sich, wenn die zwischen den beiden äußeren aus einem natürlichen Material bestehenden Schichten liegende(n) Schicht(en) einen Gehalt an mindestens einem biologisch wirksamen Agens aufweist.

Als biologisch wirksame Agenzien können dabei Wachstumsfaktoren, Antibiotika, schmerzlindernde Agenzien, Agenzien, die die Zellteilung und die Vaskularisierung beeinflussen, koagulierende und anti-koagulierende Agenzien, immunsupprimierende und immunstimulierende Agenzien, Zytokine, chemisches Attraktans, Enzyme und Kombinationen davon dienen.

Die Wirksamkeit und vor allem die Wirkmechanismen der besagten Agenzien sind dem Fachmann bekannt. So können z. B. Wachstumsfaktoren dazu dienen, Zellen allgemein und ggf. spezielle Zellpopulationen zu verstärktem Wachstum anzuregen, um den existierenden Gewebe- oder Knochendefekt möglichst schnell aufzufüllen. Die Verwendung von Antibiotika ist besonders dann angezeigt, wenn es sich um großflächig oder nur schwer zu reinigende Gewebedefekte handelt oder das Milieu, in das die Abdeckmembran eingebracht wird, eine hohe Keimbelastung aufweist. Agenzien, die die Zellteilung und die Vaskularisierung beeinflussen, erlauben darüber hinaus eine zügige Regeneration des Gewebe- oder Knochendefektes. In Abhängigkeit von den Durchblutungsverhältnissen kann der Zusatz von koagulierenden ebenso wie von anti-koagulierenden Agenzien förderlich sein. Die Verwendung von immunsupprimierenden Agenzien ist besonders dann angezeigt, wenn es z. B. infolge allergischer Reaktionen ansonsten zu einer Verschlechterung des Heilungsprozesses käme. Umgekehrt können immunstimulierende Agenzien von Vorteil sein, wenn es erwünscht ist, im Bereich der Abdeckmembran eine verstärkte Immunantwort zu generieren. Zytokine und chemisches Attraktans können infolge ihres Wirkmechanismus das Einwandern verschiedener Zellpopulationen eine Möglichkeit darstellen, den Heilungsprozeß weitergehend zu steuern bzw. zu forcieren. Der Zusatz von Enzymen erlaubt eine weitergehende Modifikation des Regenerationsprozesses und kann sich sowohl auf das Material der Abdeckmembran als auch auf das regenerierte oder sich regenerierende Gewebe auswirken.

Bei den genannten Agenzien ist es auch grundsätzlich möglich, sowohl innerhalb der Schichten als auch über den Schichtenquerschnitt und/oder Schichtenlängsschnitt Gradienten zu realisieren, um den jeweiligen Anforderungen der Geweberegeneration zu entsprechen.

Weitergehende Vorteile der Abdeckmembran besonders bezüglich ihrer Stabilität ergeben sich daraus, daß mindestens eine der beiden äußeren aus natürlichem Material bestehende Schicht eine Polymermatrix aus Kunststoffmaterial umfaßt. Diese Polymermatrix kann aus Kunststoffmaterial aufgebaut sein, ähnlich demjenigen, das in der zwischen den beiden äußeren aus einem natürlichen Material bestehenden Schichten liegende Schicht aus Kunststoffmaterial enthalten ist. Die dort genannten Vorteile bezüglich der Abbaubarkeit und Verformbarkeit gelten sinngemäß auch hier.

Durch die poröse Struktur der Polymermatrix wird ein Einwachsen von Zellen in die die Polymermatrix beinhaltende(n) Schicht(en) der Abdeckmembran möglich. Infolgedessen kann das natürliche Material durch das einwachsende Gewebe resorbiert bzw. ersetzt werden und, in Abhängigkeit von der Auswahl des Polymermatrixmaterials bzw. dessen Dimensionierung, dessen Resorptionskinetik gesteuert werden, mit der Folge, daß die Polymermatrix in das sich regenerierende Gewebe überführt wird und diesem zusätzliche Stabilität verleiht, bis sie letztendlich ebenfalls resorbiert wird.

Obwohl es grundsätzlich sinnvoll ist, die genannte Polymermatrix in mehrere der Schichten der erfindungsgemäßen Abdeckmembran zu integrieren, ist es ganz besonders vorteilhaft, sie in jene Schichten zu integrieren, die sich zwischen dem zu regenerierenden Gewebe und/oder Knochen und der zwischen den beiden äußeren aus einem natürlichen Material bestehenden Schichten liegenden Schicht befinden, um speziell in diesem Bereich die besonders bei großen Knochendefekten erforderliche mechanische Stabilität zu gewährleisten.

Durch die dreidimensionale Verformbarkeit der Abdeckmembran wird eine optimale Anpassung an den zu behebbenden Gewebe- und/oder Knochendefekt gewährleistet, besonders in Verbindung mit dem bereits erwähnten Kollagenrand. Die thermische Verformbarkeit wird im wesentlichen durch die Materialeigenschaften

des Kunststoffmaterials beeinflusst und erlaubt ggf. eine Feinmodellierung der Abdeckmembran, nachdem diese bereits eingesetzt ist, ohne daß dabei große mechanische Kräfte aufgebracht werden müßten, was zu einer besonders schonenden und zuverlässigen Applikation der Abdeckmembran führt.

Wie bereits aus dem Ausgeführten ersichtlich, bietet sich vor allem die in vivo-Verwendung der erfindungsgemäßen Abdeckmembran an. Darüber hinaus besteht jedoch die Möglichkeit, derartige Abdeckmembranen in vitro zu verwenden, beispielsweise dann, wenn es gilt, komplexe dreidimensionale Gewebe- oder Organstrukturen zu erzeugen, die ggf. transplantiert werden.

Eine grundsätzliche Anwendung ist auch ex vivo, so z. B. in Herz-Lungen- oder Dialyseapparaturen möglich. Dabei erfüllen in den entsprechenden Apparaturen vorhandene Gewebe- oder Organteile, die die erfindungsgemäße Abdeckmembran als Aufwuchs- und Formgestaltungssubstrat verwenden, Funktionen, die normalerweise von körpereigenen Strukturen übernommen werden.

Die erfindungsgemäßen Verfahren erlauben die Herstellung der erfindungsgemäßen Abdeckmembran in ihren verschiedenen Ausgestaltungsformen, wobei die der erfindungsgemäßen Abdeckmembran inhärenten Vorteile ausgebildet werden.

Indem bei dem ersten erfindungsgemäßen Verfahren die Temperatur weniger als etwa 37°C beträgt, ist die Zugabe von thermolabilen biologischen Agenzien problemlos möglich.

Die erfindungsgemäßen Verfahren erlauben, einen definierten Gehalt an einem biologisch wirksamen Agens, einzeln oder in Kombination, schichtspezifisch in der erfindungsgemäßen Abdeckmembran zu realisieren, und ggf. auch die Ausbildung eines entsprechenden Gradienten.

Aus der erfindungsgemäßen Abdeckmembran läßt sich in vorteilhafter Weise ein Formkörper herstellen.

Grundsätzlich können derartige Formkörper für eine Vielzahl von Applikationen verwendet werden, so z. B. zur Regeneration von Gewebe und/oder Knochendefekten. Im folgenden wird beispielhaft auf die Vorteile eines Formkörpers eingegangen, der der Behebung von Knochendefekten dient. Es ist jedoch für den Fachmann offensichtlich, daß entsprechende Ausgestaltungen des erfindungsgemäßen Formkörpers auch zur Behebung von anderen Defekten als Knochendefekt, wie hier geschildert, verwendet werden können und sich ähnliche vorteilhafte Wirkungen daraus ergeben.

Der erfindungsgemäße Formkörper weist hinsichtlich der beiden äußeren aus einem natürlichen Material bestehende Schichten der den Formkörper bildenden Abdeckmembran einen Unterschied bezüglich des Porositätsgrades auf, der darin besteht, daß die typischerweise dem Knochendefekt zugewandte äußere aus einem natürlichem Material bestehende Schicht einen höheren Porositätsgrad aufweist, was hinsichtlich der Einwuchsgeschwindigkeit von Zellmaterial und Ausbildung einer festen Gewebestruktur besonders vorteilhaft ist. Darüber hinaus erlaubt diese hohe Porosität, daß der Knochendefekt praktisch vollständig ausgefüllt ist und erst dann der Massenabbau der zwischen den beiden äußeren aus einem natürlichen Material bestehenden Schichten liegenden Schicht, die das Kunststoffmaterial umfaßt, mit einer gesteuerten Kinetik erfolgt, so daß pro Zeiteinheit nur soviel Abbauprodukte vom Körper metabolisiert werden, wie der Organismus mit einer klinisch nicht relevanten Fremdkörperreaktion verkraften kann.

Die unterschiedliche Stärke der dem Knochendefekt zuwandten Schicht(en) der den Formkörper bildenden Abdeckmembran einerseits und derjenigen der dem Knochendefekt abgewandten Schicht(en) ist von großem Vorteil, wobei typischerweise die dem Knochendefekt zugewandte äußere aus einem natürlichen Material bestehende Schicht der Abdeckmembran wesentlich dicker ist als die dem Knochendefekt abgewandte äußere aus einem natürlichen Material bestehende Schicht der Abdeckmembran. Ein Grund hierfür besteht in der Ausfüllung des durch den Knochendefekt bedingten Hohlraumes durch die entsprechenden Schichten der Abdeckmembran bzw. des daraus gebildeten Formkörpers. Neben einer dadurch bedingten erhöhten mechanischen Stabilität wird eine direkte Interaktion der äußeren Schicht des als Form-, Stütz- und Aufwuchssubstrat dienenden Formkörpers mit dem verbliebenen Restgewebe gewährleistet.

Ein Volumen von etwa 1 bis 5 mm³ der Poren der dem Knochendefekt zugewandten äußeren aus einem natürlichen Material bestehenden Schicht der Abdeckmembran ist besonders geeignet, das Einwuchsverhalten von Zellen zu fördern die den Knochendefekt beseitigen. Dieser positive Effekt kann dadurch potenziert werden, daß in den Poren ein Gehalt an autologem Knochenmaterial vorhanden ist, der, ohne im folgenden darauf festgelegt werden zu wollen, als Ausgangspunkt für besonders intensives Wachstum von den Knochendefekt beseitigendem Gewebe dient.

Weitere Merkmale und Vorteile der Erfindung ergeben sich aus der nachstehenden Beschreibung, in der mehrere Ausführungsbeispiele anhand der schematischen Zeichnung im einzelnen erläutert, sowie Herstellungsbeispiele gemäß dem erfindungsgemäßen Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Abdeckmembran angeführt sind.

Dabei zeigt:

Fig. 1 eine schematische Darstellung des Querschnitts durch eine Ausführungsform der erfindungsgemäßen Abdeckmembran;

Fig. 2 eine schematische Darstellung des Querschnitts durch eine weitere Ausführungsform der Abdeckmembran nach der Erfindung;

Fig. 3 eine schematische perspektivische Darstellung einer Ausführungsform der Abdeckmembran nach der Erfindung;

Fig. 4 eine schematische perspektivische Darstellung einer Ausführungsform eines Augmentationsformkörpers nach der Erfindung;

Fig. 5 eine schematische Darstellung eines Querschnitts durch den in Fig. 4 dargestellten Augmentationsformkörper nach der Erfindung;

Fig. 6 eine rasterelektronenmikroskopische Aufnahme der in Beispiel 1 hergestellten Abdeckmembran nach der Erfindung;

Fig. 7 eine weitere rasterelektronenmikroskopische Aufnahme der in Beispiel 1 hergestellten Abdeckmembran nach der Erfindung;

Fig. 8 eine rasterelektronenmikroskopische Aufnahme der in Beispiel 2 hergestellten Abdeckmembran nach der Erfindung;

Fig. 9 eine weitere rasterelektronenmikroskopische Aufnahme der in Beispiel 2 hergestellten Abdeckmembran nach der Erfindung;

Fig. 10 eine rasterelektronenmikroskopische Aufnahme der in Beispiel 3 hergestellten Abdeckmembran nach der Erfindung; und

Fig. 11 eine weitere rasterelektronenmikroskopische Aufnahme der in Beispiel 3 hergestellten Abdeckmembran nach der Erfindung.

Fig. 1 zeigt eine Ausführungsform der Abdeckmembran nach der Erfindung, die aus drei Schichten aufgebaut ist, wobei die beiden äußeren Schichten 1 und 1' aus Kollagen bestehen und eine poröse Struktur aufweisen. Zwischen den beiden äußeren Schichten aus Kollagen liegt eine aus einem Kunststoffmaterial bestehende dazwischenliegende Schicht 2. Die Breite der beiden äußeren aus natürlichem Material bestehenden Schichten ist größer als die der dazwischenliegenden Schicht 2, was dazu führt, daß ein typischerweise 5 bis 10 mm breiter Kollagenrand 3 existiert, der besonders für die Anpassung der Abdeckmembran an den zu behandelnden Gewebe- oder Knochendefekt geeignet ist und darüber hinaus einen Teil der auftretenden mechanischen Belastung aufnimmt.

Die in Fig. 2 dargestellte Ausführungsform der Abdeckmembran nach der Erfindung zeichnet sich dadurch aus, daß die äußere aus Kollagen bestehende Schicht 1 einen deutlich höheren Porositätsgrad als die aus Kollagen bestehende äußere Schicht 1' aufweist. Das hochporöse Kollagenmaterial von Schicht 1 weist darüber hinaus noch Knochensersatzmaterial 5 auf, das als Ausgangspunkt für besonders intensive Geweberegenerationsaktivität dient. Das bioresorbierbare Kunststoffmaterial der zwischen den beiden aus Kollagen bestehenden äußeren Schichten liegende Schicht 2 verhindert ein Durchwachsen der Zellen über Schicht 1 hinaus. Schicht 1' weist eine Struktur auf, die ebenfalls zellokklusiv wirksam ist.

Fig. 3 veranschaulicht in der räumlichen Darstellung nochmals das Aufbauprinzip der Abdeckmembran nach der vorliegenden Erfindung. Schicht 1, im vorliegenden Fall aus Kollagen bestehend, weist eine poröse Struktur auf, die das Einwachsen von Zellen besonders erleichtert. An Schicht 1 schließt sich die aus einem biologisch abbaubaren Kunststoffmaterial bestehende Schicht 2 an, die unter dem Einfluß der in die aus Kollagen bestehenden Schichten 1 und 1' einwachsenden Zellen bestimmungsgemäß von diesen bzw. deren biochemischen Aktivitäten aufgelöst wird. Als letzte Schicht schließt sich Schicht 1' in dieser insgesamt dreilagigen Ausführungsform der Abdeckmembran nach der vorliegenden Erfindung an, die eine wesentlich kompaktere Kollagenstruktur aufweist, die zellokklusiv wirksam ist. Schicht 1 weist darüber hinaus noch eine Polymermatrix aus biologisch abbaubarem Kunststoffmaterial auf, die der gesamten Abdeckmembran durch ihre interkonnektierende Wirkung eine erhöhte mechanische Stabilität verleiht.

Fig. 4 veranschaulicht den prinzipiellen Aufbau eines aus der Abdeckmembran nach der Erfindung aufgebauten Augmentationsformkörper zur Beseitigung von Knochendefekten. Der besonders stark ausgeprägten, aus Kollagen bestehenden Schicht 1, die einen sehr hohen Porositätsgrad aufweist, schließt sich Schicht 2 bestehend aus dem biologisch abbaubaren Kunststoffmaterial an. Die vom Knochendefekt abgewandte Schicht 1' aus Kollagen weist eine deutlich geringere Porosität und Dicke auf als Schicht 1. Schicht 1 erlaubt bedingt durch ihrer Stärke, daß der Knochendefekt ausgefüllt wird und durch den direkten Kontakt ein schnelles Einwachsen von Zellen gewährleistet wird. Polymermatrix 4, hergestellt aus biologisch abbaubarem Material erlaubt eine besondere Verstärkung von Schicht 1 und erhöht damit wesentlich die mechanische Belastbarkeit des Augmentationsformkörpers, was besonders bei großen zu behandelnden Knochendefekten einen wesentlichen Vorteil mit sich bringt.

Fig. 5 zeigt den Augmentationsformkörper von Fig. 4 im Querschnitt. Die beiden äußeren Schichten 1 und 1' umgeben die aus biologisch abbaubarem Kunststoff bestehende Schicht 2.

Die erfindungsgemäße Abdeckmembran wurde mittels eines erfindungsgemäßen Verfahrens hergestellt, das anhand der im folgenden angeführten Beispiele veranschaulicht werden soll.

Beispiele

Bei allen hierin in Tabelle 1 angeführten Beispielen wurde der folgende Verfahrensablauf realisiert:

Eine erste Kollagenschicht wurde in eine Werkzeugform eingelegt und dann das Polymer in Granulatform auf die erste Kollagenschicht aufgebracht. Anschließend wurde die zweite Kollagenschicht auf das Kunststoffmaterial in Granulatform aufgelegt, das Werkzeug mit einem Preßstempel verschlossen und als ganzes in einen Hochdruckautoklaven gegeben.

Der Hochdruckautoklav wurde mit CO₂ gefüllt, welches mittels einer Kolbenmembranpumpe verdichtet wurde. Mittels Druckerhöhungseinheit und Temperiergerät wurden der Druck p und die Temperatur T im Druckbehälter eingestellt. Eine Temperierung des verwendeten Autoklaven war in Grenzen zwischen -70°C und 400°C prinzipiell möglich. Nach einer Begasungszeit t wurde der Druck mit einem einstellbaren Gradienten abgelassen. Danach wurde das Werkzeug aus dem Hochdruckautoklaven entnommen, geöffnet und die solchermaßen hergestellte dreilagige Abdeckmembran nach der Erfindung aus dem Werkzeug entnommen.

Die Versuchsparameter können aus Tabelle 1 entnommen werden, wobei PDLLA Poly(D,L-lactid) und TCP Tricalciumphosphat bedeutet.

Die verwendeten Kollagenschichten wiesen eine Dicke von 0,2 mm auf, gleichgültig ob sie rechteckig oder kreisförmig waren.

Tabelle 1

| Beispiel | Unten | Mitte | Oben | Versuchsparameter p [bar] - θ [°C] - dp/dt [bar/s] |
|----------|---|-----------------------------|---|---|
| 1 | Kollagen ₂ (3 x 3 cm ²) | PDLLA (1,5 g) | Kollagen ₂ (3 x 3 cm ²) | 120 - 32 - 50 |
| 2 | Kollagen ₂ (3 x 3 cm ²) | PDLLA (1,5 g) | Kollagen ₂ (3 x 3 cm ²) | 120 - 30 - 0,8 |
| 3 | Kollagen ₂ (3 x 3 cm ²) | PDLLA (1,5 g) + 20 % TCP | Kollagen ₂ (3 x 3 cm ²) | 120 - 30 - 0,8 |
| 4 | Kollagen (ϕ 10 cm) | PDLLA (1,5 g) | Kollagen (ϕ 10 cm) | 125 - 30 - 50 |
| 5 | Kollagen (ϕ 10 cm) | PDLLA (1,5 g) | Kollagen (ϕ 10 cm) | 130 - 37 - 50 |
| 6 | Kollagen (ϕ 10 cm) | PDLLA (1,5 g) + 20 % TCP | Kollagen (ϕ 10 cm) | 130 - 34 - 50 |

Alle solchermaßen hergestellten Abdeckmembranen wiesen eine hohe mechanische Stabilität auf und waren thermisch verformbar.

Die als Fig. 6 bis 11 gezeigten Aufnahmen sind rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen der obigen Beispiele, wobei die Fig. 6 und 7 das Ergebnis aus Beispiel 1, die Fig. 8 und 9 das Ergebnis aus Beispiel 2 und die Fig. 10 und 11 das Ergebnis aus Beispiel 3 zeigen. Die Proben wurden kalt in Stickstoff gebrochen.

Aus den Fig. 6 bis 11 ist zu erkennen, daß die bioresorbierbare Polymerschicht kompakt und die Faserstruktur der beiden Kollagenschichten unbeschädigt ist.

Die in der vorstehenden Beschreibung, in der Zeichnung sowie in den Ansprüchen offenbarten Merkmale der Erfindung können sowohl einzeln als auch in beliebigen Kombinationen für die Verwirklichung der Erfindung in ihren verschiedenen Ausführungsformen wesentlich sein.

Bezugszeichenliste

1, 1' äußere aus einem natürlichen Material bestehende Schicht

2 zwischen den beiden äußeren aus einem natürlichen Material bestehenden Schichten liegende Schicht aus mindestens einem Kunststoffmaterial

3 Kollagenrand

4 Polymermatrix

5 Knochenersatzmaterial

Patentansprüche

1. Formkörper umfassend eine Abdeckmembran für die Geweberegeneration und/oder Knochenregeneration, dadurch gekennzeichnet, daß die Abdeckmembran mindestens drei Schichten aufweist, wobei die beiden jeweils äußeren Schichten 1, 1' aus einem natürlichen Material bestehen und mindestens eine dazwischenliegende Schicht 2 aus mindestens einem Kunststoffmaterial besteht.

2. Formkörper nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Kunststoffmaterial biologisch abbaubar ist.

3. Formkörper nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Kunststoffmaterial aus einem Thermoplasten besteht.

4. Formkörper nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Thermoplast wenigstens einen Polyester aus der Familie der Poly- α -Hydroxyl-Säuren, wie Polytrimethylencarbonat, Polydioxanon, Polyglycolid, Polylactid, Poly(L-lactid-co-glycolid) nebst deren Copolymeren untereinander, Polyorthoester und/oder Polycaprolacton, Polyhydroxybutyrat oder Polyhydroxybutyrat-co-hydroxyvalerat aufweist.

5. Formkörper nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Kunststoffmaterial Poly(D,L-lactid) ist.

6. Formkörper nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Kunststoffmaterial Poly(L-lactid-co-D,L-lactid) ist.

7. Formkörper nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Kunststoffmaterial ein Gewichtsverhältnis von L-lactid zu D,L-lactid von etwa 40 : 60 aufweist.

8. Formkörper nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Kunststoffmaterial ein Gewichtsverhältnis von L-lactid zu D,L-lactid von etwa 50 : 50 aufweist.

9. Formkörper nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Kunststoffmaterial ein Gewichtsverhältnis

nis von L-lactid zu D,L-lactid von etwa 70 : 30 aufweist.

10. Formkörper nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Kunststoffmaterial ein Gewichtsverhältnis von L-lactid zu D,L-lactid von etwa 80 : 20 aufweist.

11. Formkörper nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß die aus einem Kunststoffmaterial bestehende, zwischen den beiden äußeren aus einem natürlichen Material bestehenden Schichten 1, 1' angeordnete Schicht 2 eine zellokklusive poröse Struktur aufweist. 5

12. Formkörper nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß die aus einem Kunststoffmaterial bestehende, zwischen den beiden äußeren aus einem natürlichen Material bestehenden Schichten 1, 1' angeordnete Schicht 2 eine zellokklusive nicht-poröse Struktur aufweist.

13. Formkörper nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine der beiden äußeren aus einem natürlichen Material bestehenden Schichten 1, 1' einen Gehalt an Kollagen aufweist. 10

14. Formkörper nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine der beiden äußeren aus einem natürlichen Material bestehenden Schichten 1, 1' aus Kollagen besteht.

15. Formkörper nach Anspruch 13 oder 14, dadurch gekennzeichnet, daß das Kollagen vom Typ I und/oder Typ IV ist. 15

16. Formkörper nach Anspruch 14 oder 15, dadurch gekennzeichnet, daß die beiden äußeren aus einem natürlichen Material bestehenden Schichten 1, 1' aus Kollagen bestehen und beide aus Kollagen bestehenden Schichten 1, 1' eine poröse Struktur aufweisen.

17. Formkörper nach Anspruch 14 oder 15, dadurch gekennzeichnet, daß die beiden äußeren aus einem natürlichen Material bestehenden Schichten 1, 1' aus Kollagen bestehen und eine aus Kollagen bestehende Schicht eine poröse Struktur aufweist und die andere aus Kollagen bestehende Schicht eine glatte Struktur aufweist. 20

18. Formkörper nach Anspruch 14 oder 15, dadurch gekennzeichnet, daß die beiden äußeren aus einem natürlichen Material bestehenden Schichten 1, 1' aus Kollagen bestehen und beide aus Kollagen bestehende Schichten eine faserartige Struktur aufweisen. 25

19. Formkörper nach Anspruch 14 oder 15, dadurch gekennzeichnet, daß die beiden äußeren aus einem natürlichen Material bestehenden Schichten 1, 1' aus Kollagen bestehen und eine aus Kollagen bestehende Schicht eine faserartige Struktur aufweist und die andere aus Kollagen bestehende Schicht eine glatte Struktur aufweist. 30

20. Formkörper nach einem der Ansprüche 14 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß die Abdeckmembran einen Kollagenrand aufweist.

21. Formkörper nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, daß der Kollagenrand eine Stärke von etwa 5 bis etwa 10 mm aufweist.

22. Formkörper nach einem der Ansprüche 1 bis 21, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine der die Abdeckmembran aufbauenden Schichten ein Knochenersatzmaterial enthält. 35

23. Formkörper nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine der beiden äußeren aus einem natürlichen Material bestehenden Schichten 1, 1' und/oder mindestens eine zwischen besagten äußeren Schichten 1, 1' liegende Schicht mit einem Knochenersatzmaterial versetzt ist.

24. Formkörper nach einem der Ansprüche 1 bis 23, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine der die Abdeckmembran aufbauenden Schichten und/oder das Knochenersatzmaterial einen Gehalt an mindestens einem biologisch wirksamen Agens aufweist. 40

25. Formkörper nach Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine der beiden äußeren aus einem natürlichen Material bestehenden Schichten 1, 1' und/oder eine zwischen besagten äußeren Schichten liegende Schicht und/oder das Knochenersatzmaterial einen Gehalt an mindestens einem biologisch wirksamen Agens enthält. 45

26. Formkörper nach Anspruch 24 oder 25, dadurch gekennzeichnet, daß das biologisch wirksame Agens ausgewählt ist aus der Gruppe, die Wachstumsfaktoren, Antibiotika, schmerzlindernde Agenzien, Agenzien, die die Zellteilung und die Vaskularisierung beeinflussen, koagulierende und anti-koagulierende Agenzien, immunsupprimierende und immunstimulierende Agenzien, Zytokine, chemisches Attraktans, Enzyme und Kombinationen davon, umfaßt. 50

27. Formkörper nach einem der Ansprüche 1 bis 26, dadurch gekennzeichnet, daß neben der aus einem Kunststoffmaterial bestehenden Schicht 2 mindestens eine weitere der die Abdeckmembran aufbauenden Schichten eine Polymermatrix aus Kunststoffmaterial umfaßt.

28. Formkörper nach Anspruch 27, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine der beiden äußeren aus natürlichem Material bestehenden Schichten 1, 1' eine Polymermatrix aus Kunststoffmaterial umfaßt. 55

29. Formkörper nach Anspruch 27 oder 28, dadurch gekennzeichnet, daß das Kunststoffmaterial biologisch abbaubar ist.

30. Formkörper nach Anspruch 29, dadurch gekennzeichnet, daß das Kunststoffmaterial aus einem Thermoplasten besteht. 60

31. Formkörper nach Anspruch 30, dadurch gekennzeichnet, daß der Thermoplast wenigstens einen Polyester aus der Familie der Poly- α -Hydroxyl-Säuren, wie Polytrimethylencarbonat, Polydioxanon, Polyglycolid, Polylactid, Poly(L-lactid-co-glycolid) nebst deren Copolymeren untereinander, Polyorthoester und/oder Polycaprolacton, Polyhydroxybutyrat oder Polyhydroxybutyrat-co-hydroxyvalerat aufweist.

32. Formkörper nach einem der Ansprüche 27 bis 31, dadurch gekennzeichnet, daß das Kunststoffmaterial Poly(D,L-lactid) ist. 65

33. Formkörper nach einem der Ansprüche 27 bis 31, dadurch gekennzeichnet, daß das Kunststoffmaterial Poly(L-lactidco-D,L-lactid) ist.

34. Formkörper nach Anspruch 33, dadurch gekennzeichnet, daß das Kunststoffmaterial ein Gewichtsverhältnis von L-lactid zu D,L-lactid von etwa 40 : 60 aufweist.
35. Formkörper nach Anspruch 33, dadurch gekennzeichnet, daß das Kunststoffmaterial ein Gewichtsverhältnis von L-lactid zu D,L-lactid von etwa 50 : 50 aufweist.
36. Formkörper nach Anspruch 33, dadurch gekennzeichnet, daß das Kunststoffmaterial ein Gewichtsverhältnis von L-lactid zu D,L-lactid von etwa 70 : 30 aufweist.
37. Formkörper nach Anspruch 33, dadurch gekennzeichnet, daß das Kunststoffmaterial ein Gewichtsverhältnis von L-lactid zu D,L-lactid von etwa 80 : 20 aufweist.
38. Formkörper nach einem der Ansprüche 27 bis 37, dadurch gekennzeichnet, daß die Polymermatrix porös ist.
39. Formkörper nach einem der Ansprüche 27 bis 38, dadurch gekennzeichnet, daß die die aus Kunststoffmaterial bestehende Polymermatrix enthaltende Schicht dem zu regenerierenden Gewebe und/oder Knochen zugewandt ist.
40. Formkörper nach einem der Ansprüche 1 bis 39, dadurch gekennzeichnet, daß die Abdeckmembran dreidimensional verformt ist.
41. Formkörper nach Anspruch 40, dadurch gekennzeichnet, daß die Abdeckmembran thermisch dreidimensional verformt ist.
42. Formkörper nach einem der Ansprüche 1 bis 41, dadurch gekennzeichnet, daß der Formkörper ein Augmentationsformkörper zur Behebung von Knochendefekten ist.
43. Formkörper nach einem der Ansprüche 1 bis 42, dadurch gekennzeichnet, daß der Porositätsgrad der beiden äußeren aus einem natürlichen Material bestehenden Schichten 1, 1' der den Formkörper bildenden Abdeckmembran verschieden ist.
44. Formkörper nach Anspruch 43, dadurch gekennzeichnet, daß die dem Knochendefekt zugewandte äußere aus einem natürlichen Material bestehende Schicht der Abdeckmembran einen höheren Porositätsgrad aufweist als die dem Knochendefekt abgewandte äußere aus einem natürlichen Material bestehende Schicht der Abdeckmembran.
45. Formkörper nach einem der Ansprüche 1 bis 44, dadurch gekennzeichnet, daß die Dicke der dem Knochendefekt zugewandten äußeren aus einem natürlichen Material bestehenden Schicht der Abdeckmembran verschieden ist von der Dicke der dem Knochendefekt abgewandten äußeren aus einem natürlichen Material bestehenden Schicht der Abdeckmembran.
46. Formkörper nach Anspruch 45, dadurch gekennzeichnet, daß die dem Knochendefekt zugewandte äußere aus einem natürlichen Material bestehende Schicht der Abdeckmembran dicker ist als die dem Knochendefekt abgewandte äußere aus einem natürlichen Material bestehende Schicht der Abdeckmembran.
47. Formkörper nach Anspruch 46, dadurch gekennzeichnet, daß die dem Knochendefekt zugewandte äußere aus einem natürlichen Material bestehende Schicht der Abdeckmembran wesentlich dicker ist als die dem Knochendefekt abgewandte äußere aus einem natürlichen Material bestehende Schicht der Abdeckmembran.
48. Formkörper nach einem der Ansprüche 1 bis 47, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens die Poren der dem Knochendefekt zugewandten äußeren aus einem natürlichen Material bestehenden Schicht der Abdeckmembran ein Volumen von etwa 1 bis 5 mm³ aufweisen.
49. Formkörper nach einem der Ansprüche 1 bis 48, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens die Poren der dem Knochendefekt zugewandten äußeren aus einem natürlichen Material bestehenden Schicht der Abdeckmembran einen Gehalt an autologem Knochenmaterial aufweisen.
50. Verwendung des Formkörpers nach einem der Ansprüche 1 bis 49 in vitro und/oder in vivo und/oder ex vivo.
51. Verwendung des Formkörpers nach einem der Ansprüche 1 bis 50 für die gesteuerte Geweberegeneration und/oder die gesteuerte Knochenregeneration.

Hierzu 6 Seite(n) Zeichnungen

Fig. 1

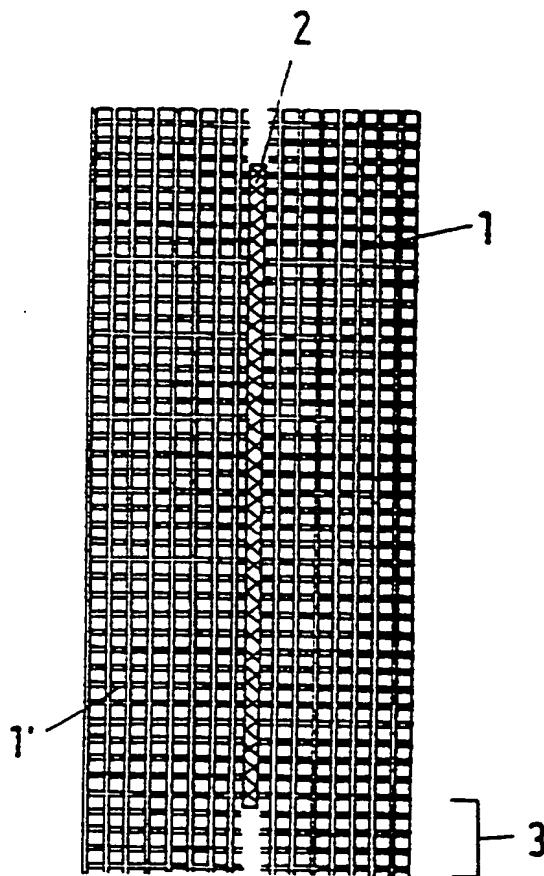


Fig. 2

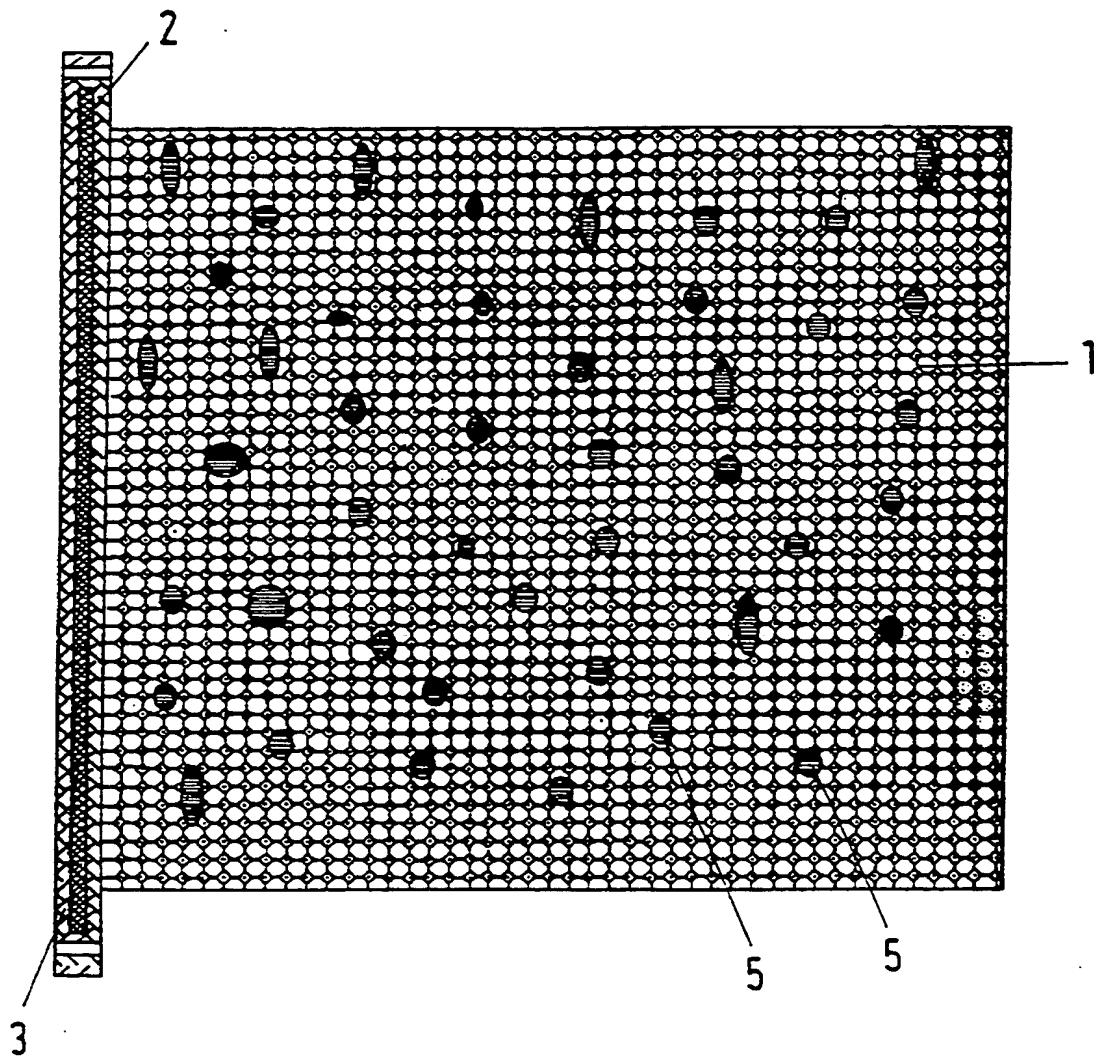


Fig. 3

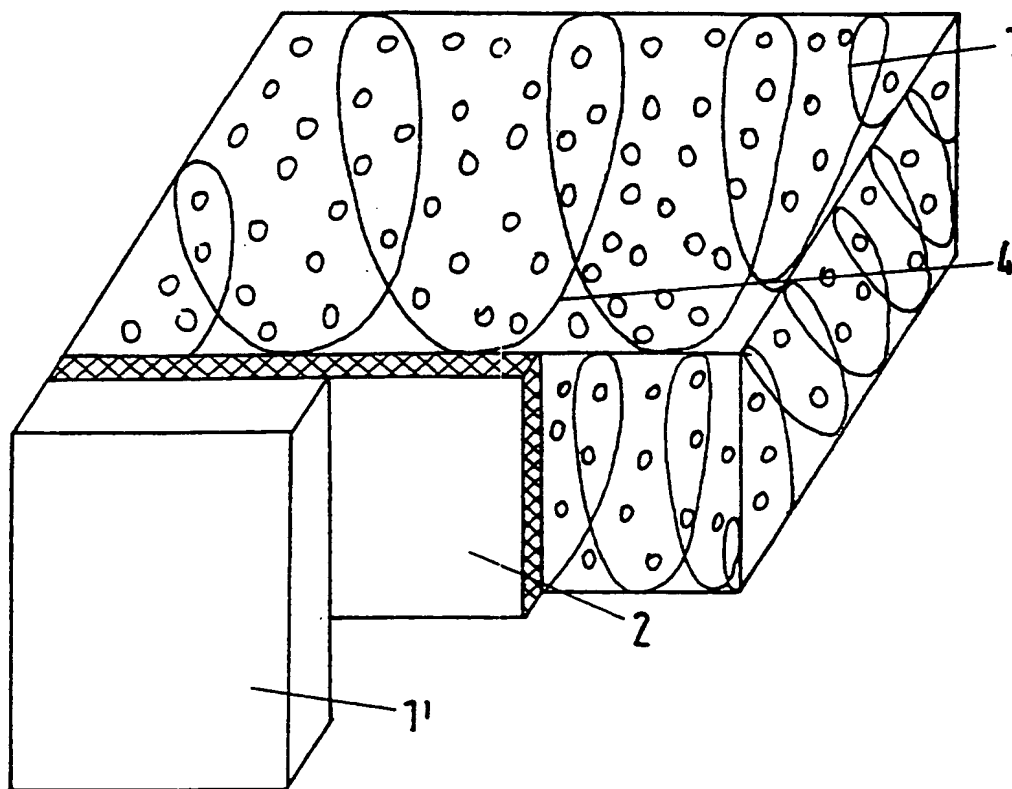


Fig. 4

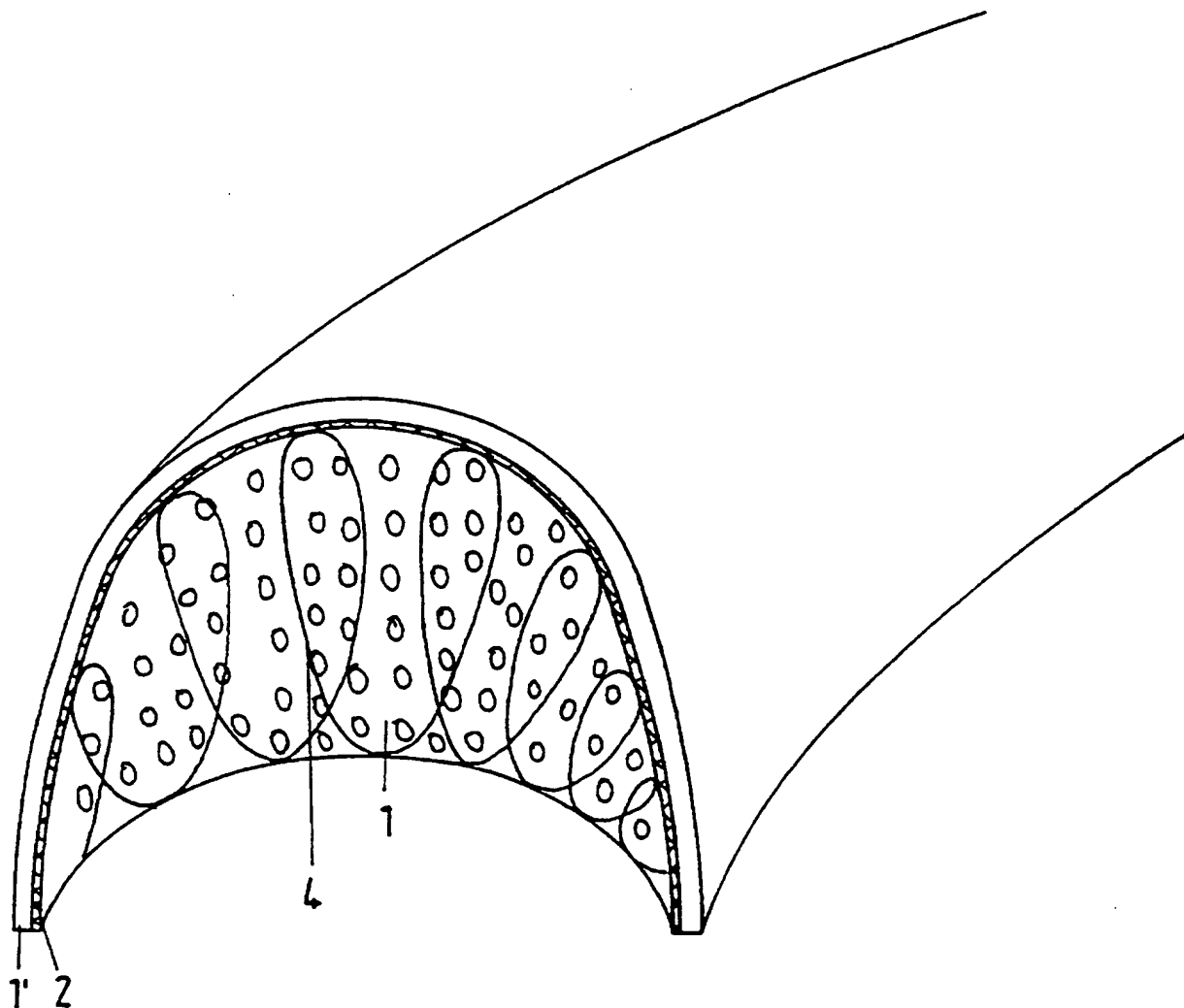


Fig. 5

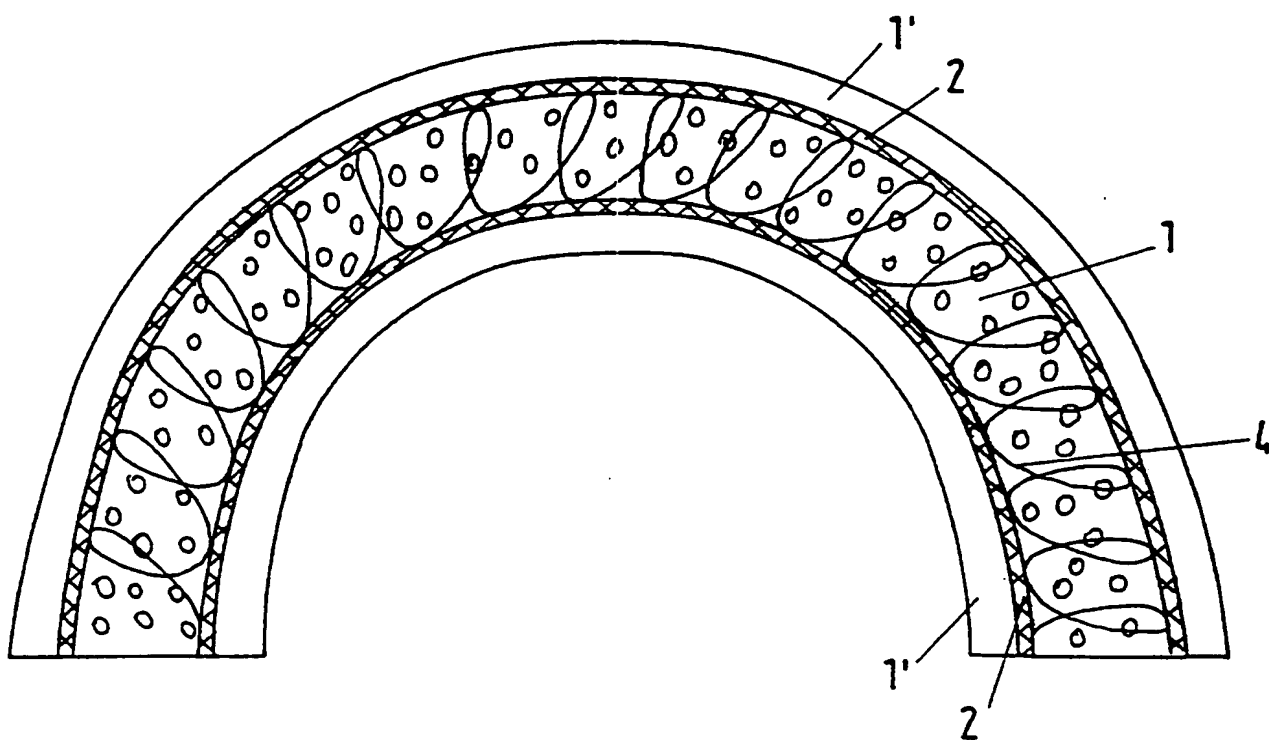


Fig. 6

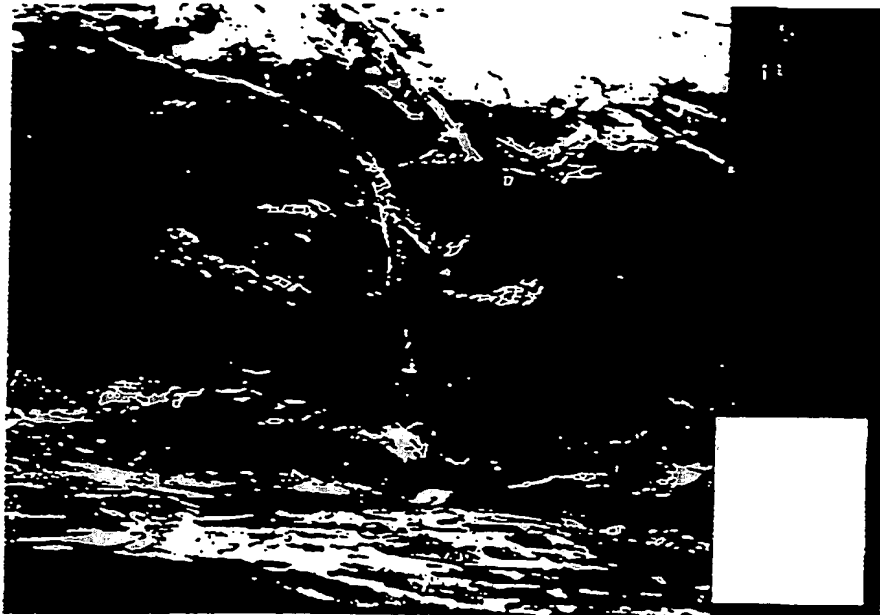
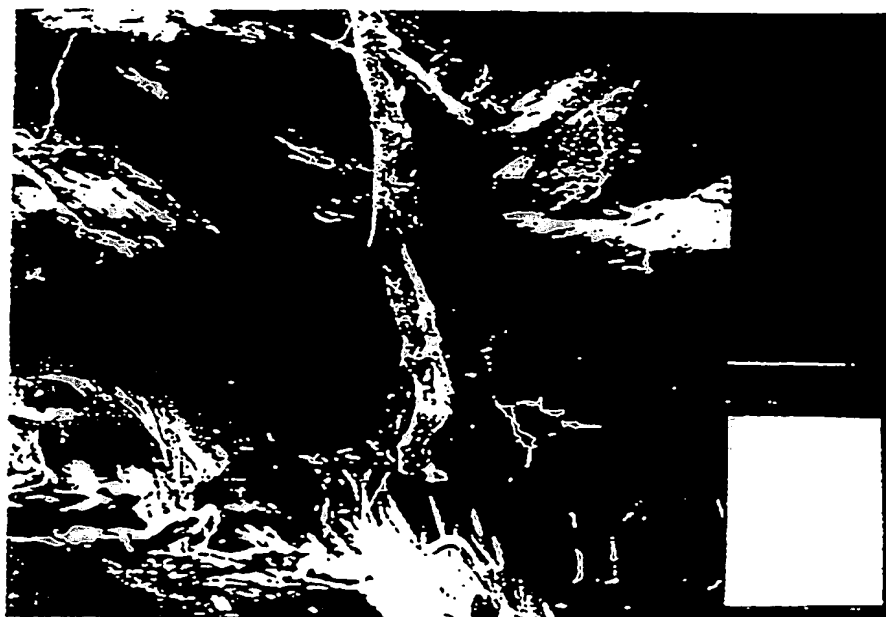


Fig. 7



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.